

BEST AVAILABLE COPY



(19) RU (11) 2 055 834 (13) C1
 (51) МПК⁶ C 07 D 211/34, A 61 K 31/445

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

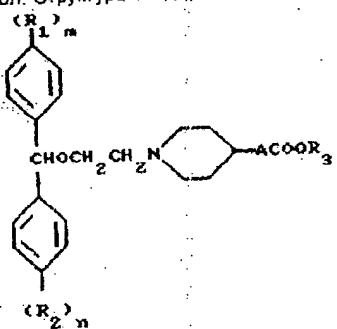
(21), (22) Заявка: 5011390/04, 10.04.1992
 (30) Приоритет: 09.08.1990 JP 2-212752
 (46) Дата публикации: 10.03.1996
 (56) Ссылки: Европейская заявка N 259227, кл. C
 07D 211/34, 1988.
 (62) Первичная заявка, из которой выделена
 настоящая: 4895046/04

(71) Заявитель:
 Санкио Компани Лимитед (JP)
 (72) Изобретатель: Хироши Фухуми [JP],
 Тосиаки Сакамото [JP], Митсую
 Суяяма [JP], Такэси Ямагути [JP], Есио
 Иизука [JP]
 (73) Патентообладатель:
 Санкио Компани Лимитед (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ (БЕНЗИДРИЛОКСИЭТИЛПИПЕРИДИЛ)АЛИФАТИЧЕСКОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ
 ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМНЫЕ КИСЛОТНО-АДДИТИВНЫЕ СОЛИ

(57) Реферат:
 Использование: в
 химико-фармацевтической промышленности,
 Сущность изобретения. производные
 (бензидрилоксигидропиридинил)
 алифатической кислоты ф-лы 1, где R₁ и
 R₂ - одинаковые или разные и означают
 галоген или C₁ - C₄ - алкил, R₃ - водород или
 C₁ - C₄ - алкил. А - насыщённая или
 ненасыщённая углеводородная группа C₂ -
 C₈, причем группа А содержит по крайней
 мере 2 атома углерода в линейной цепи
 междуду липеридиновой группой и
 карбоксильной, т. и n = 0 или 1, обладающие
 антигистаминной, антиаллергической и
 антиастматической активностью. З.з. п. ф-лы

2 табл. Структура соединения ф-лы 1:



R
 U
 2
 0
 5
 5
 8
 3
 4
 C
 1



(19) RU (11) 2 055 834 (13) C1

(51) Int. CL⁶ C 07 D 211/34, A 61 K 31/445RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 5011390/04, 10.04.1992

(30) Priority: 09.08.1990 JP 2-212752

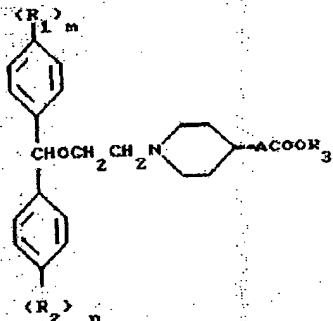
(46) Date of publication: 10.03.1996

(62) Earlier application: 4895046/04

(71) Applicant:
Sankio Kompani Limited (JP)(72) Inventor: Kihiro Fukumi[JP],
Toshiaki Sakamoto[JP], Mitsuo
Sugijama[JP], Takeshi Yamaguti[JP], Esio
Iizuka[JP](73) Proprietor:
Sankio Kompani Limited (JP)(54) DERIVATIVES (BENZHYDRYL OXYETHYLPIPERIDYL) ALIPHATIC ACID OR THEIR PHARMACEUTICALLY
ACCEPTABLE ACID ADDITIVE SALTS

(57) Abstract:

FIELD: chemical and pharmaceutical industry. SUBSTANCE: desired derivatives have formula I R₁ and R₂ where R and C₁-C₄ are the same or different and represent halide or R₃-alkyl, C₁-C₄ is hydrogen or C₂-C₈ alkyl, A represents saturated or unsaturated hydrocarbon group



and said group A contains at least 2 carbon atoms being displaced in linear chain between piperidine and carboxyl group, m and n being 0 or 1. Proposed compounds have antihistaminic, antiallergic and antiasthmatic activity. EFFECT: improves quality of desired product. 4 cl, 2 tb

RU
2 0 5 5 8 3 4
C 1RU
2 0 5 5 8 3 4
C 1

Изобретение относится к ряду новых производных 1-[(2-бензидрилоксистил)-4-пиперидил]алифатической кислоты, обладающих отличной антигистаминной, антиаллергической и антиастматической активностью, которые не дают побочных эффектов, характерных для соединений с активностью такого типа. Изобретение предусматривает также способы и композиции, в которых используются такие соединения, а также методы их получения.

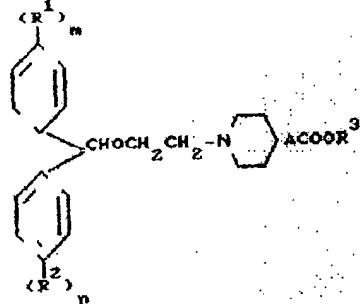
Некоторые производные

1-[(2-бензидрилоксистил)-4-пиперидил]уксусной кислоты, обладающие активностью, аналогичной активности соединений настоящего изобретения, раскрыты в Японской Патентной заявке Kokai N SHO 63-68 564 (которая эквивалента [1] однако активности соединений настоящего изобретения существенно выше активностей известных соединений; соединения настоящего изобретения обладают также мощным ингибиторным эффектом в отношении накопления эозинофилов в бронховаскулярной жидкости и не дают побочных эффектов, характерных для большинства антигистаминных препаратов, заметных седативных эффектов (сонливость), не создают ощущения сухости во рту и т.п. Кроме этого, они обладают низкой токсичностью и поэтому можно ожидать их широкого применения в лечении и профилактике связанных с гистамином нарушений, особенно астмы и аллергий.

Кроме указанного выше известного способа, в Японской Патентной заявке Kokai N Hii 2-212 472, которая опубликована позже даты приоритета настоящей заявки, но раньше даты ее подачи, раскрываются некоторые производные 1-[(2-бензидрилоксистил)-4-пиперидил]уксусной кислоты, обладающие активностью аналогичной активности соединений настоящего изобретения, но которые отличаются от соединений настоящего изобретения тем, что последние имеют другие алифатические кислотные группы по сравнению с уксусно-кислотной группой известных соединений.

В соответствии с настоящим изобретением предусматриваются новые соединения:

производные (бензидрилоксистилпиперидил)алифатической кислоты общей формулы (1):



по крайней мере, одну двойную или тройную углерод-углеродную связь, углеводородную группу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащую от 2 до 8 атомов углерода, причем указанная группа A содержит, по крайней мере, 2 атома углерода в линейной цепи между пиперидиновой группой и карбоксильной группой, т.е. и п. имеют одинаковые значения или отличаются друг от друга и каждый равен 0 или 1, или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

Настоящее изобретение также предусматривает использование заявленного соединения в качестве активного ингредиента в композиции для лечения или профилактики связанных с гистамином нарушений, таких как аллергия или астма, у мlekопитающих, включая, например, людей, которая включает эффективное количество антигистамина в смеси с фармацевтически применимым носителем или разбавителем, где антигистамин представляет собой, по крайней мере, одно соединение, выбранное из группы, состоящей из соединений формулы (1) и их фармацевтически применимых солей и сложных афиров.

В соединениях настоящего изобретения, в которых R¹ и R² представляют собой алкильную группу, такая группа может представлять собой алкил нормального или разветвленного строения, содержащий 1-6 углеродных атомов. Примерами таких групп могут служить метил, этил, такая цепь может содержать алкильные боковые цепочки. Группа, представляющая A, может быть насыщенной или она может включать, по крайней мере, одну двойную или тройную углерод-углеродную связь.

В том случае, когда такая группа ненасыщена, она предпочтительно содержит 1 или 2 ненасыщенные углерод-углеродные двойные или тройные связи, более предпочтительно она содержит 1 или 2 двойные связи, 1 тройную связь или 1 двойную и 1 тройную связь.

Примерами насыщенных групп, представленных символом A, могут служить этилен, триметилен, пропилен (1-или 2-метилэтилен), тетраметилен.

1-метилтриметилен, 2-метилтриметилен, 3-метилтриметилен, пентаметилен, 1-метилтетраметилен, 1-пропилэтилен, тексаметилен, 1-метилпентаметилен, 1-пропилтриметилен, гексаметилен, 1-пропилтетраметилен, октаметилен

1-пропилпентаметилен. Примеры ненасыщенных групп включают винилен (-CH=CH-), 1-метилвинилен [-CH= C(CH₃)-], 1-пропенилен (-CH₂CH=CH-), 2-пропенилен (-CH₂=CH-CH₂-), 1-бутенилен

(-CH₂CH=CH-CH₂-), 1,3-бутадиенилен (-CH₂CH=CH-CH₂=CH-), 1-метил-1-бутенилен (-CH₂CH=CH-CH=CH-), 1-метил-1-бутенилен [-CH₂CH₂CH= C(CH₃)-] 1-пентенилен [-CH₂CH₂CH=CH-] 4-пентенилен

[-CH₂CH=CH-(CH₂)₃] 1-пропилгивинилен [-CH₂CH= C(CH₂= CH)-] 1-метил-1-пентенилен [-CH₂CH₂CH= C(CH₃)-], 1-гексенилен

[-CH₂CH₂CH=CH-] 5-гексенилен [-CH₂CH=CH-(CH₂)₄] 1-гептенилен [-CH₂CH₂CH=CH-] 1,3-гептадиенилен

RU
2058341
C1

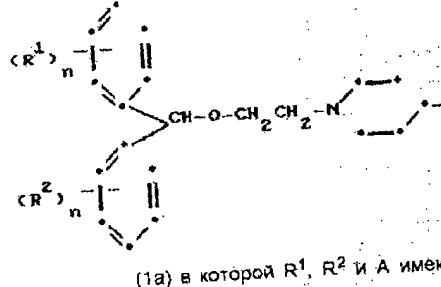
RU
2058341
C1

$[-(\text{CH}_2)_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-]$ и 1-октенилен $[-(\text{CH}_2)_6\text{CH}=\text{CH}-]$ Предпочтительными являются алкиленовые группы, содержащие 2-7 углеродных атомов и алкениленовые группы, содержащие 2 или 3 углеродных атома, например винилен, триметилен, пентаметилен, гептаметилен, 1-метилэтилен, 1-метилприметилен, 1-метилтетраметилен и 1-пропенилен, и наиболее предпочтительными группами являются алкиленовые группы, содержащие 3 или 5 углеродных атомов.

С целью избежания путаницы в предыдущем параграфе атом углерода в соседний к карбокси группе, $-\text{COOH}$ в формуле (1) пронумерован, как находящийся в положении 1.

Соединение формулы (1), в которых R^3 -водород, представляют собой карбоновые кислоты и поэтому образуют сложные эфиры с подходящими спиртами. К природе такого эфира не применяются какие-либо особые ограничения при условии, что при применении в терапии он является фармацевтически применимым, т. е. его активность не снижается (или снижается неприемлемым образом), а его токсичность не увеличивается (или увеличивается неприемлемым образом) по сравнению с действием свободной кислоты. Поскольку предполагается, что активным агентом является карбоновая кислота, природа эфирной группы не оказывает значительного влияния на активность и любое различие в активностях между двумя различными эфирами одной и той же карбоновой кислоты, по-видимому, является результатом различных скоростей абсорбции в метаболизме млекопитающих. Следовательно, в терапевтических целях следует выбирать сложнозифирную группу таким образом, чтобы она оптимизировала абсорбцию, как хорошо известно, в данной области медицины.

Сложные эфиры настоящего изобретения могут быть представлены следующей формулой (1а):



$\text{A}-\text{COOR}^3$,
указанные выше значения, а R^3 представляет собой сложнозифирную группу.

Соединения настоящего изобретения могут также образовывать соли с катионом, например:

с атомами металлов, особенно щелочных металлов таких как натрий, калий и литий, атомами щелочно-земельных металлов таких как кальций и барий, и другими атомами, например железа, магния и алюминия.

с аммониевой группой; катионами, являющимися производными триалкиламина, например триэтиламина или триметиламина, или таких других органических оснований, как прокайн, дibenзиламин, фенетиламин, 2-фенилтилбензиламин, этиноламин, полигидроксиламин или N -метилглюкозамин; и

основными аминокислотами, такими как лизин, аргинин, орнитин или гистидин.

Среди указанных выше соединений предпочтительными являются соли щелочного металла или основной аминокислоты.

Кроме того, когда соединения формулы (1) находятся в виде сложного эфира они могут образовывать соли с кислотами, например:

с минеральной кислотой, особенно галоидводородной кислотой, например, хлористоводородной кислотой,

фтористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой или иодистоводородной кислотой, или другими минеральными кислотами, например, серной кислотой, азотной кислотой, перхлорной кислотой, угольной кислотой или фосфорной кислотой.

С такими органическими карбоновыми кислотами, как оксалиновая, малеиновая, янтарная, фумаровая, яблочная или лимонная;

с сульфокислотами, например, алкансульфокислотой или галоидалкансульфокислотой, такой как метансульфокислота,

трифторметансульфокислота или этансульфокислота, такой как арилсульфокислотой, и бензенсульфокислотой или

p -толуолсульфокислотой, и такой аминокислотой, как глутаминовая кислота или аспаргиновая кислота.

Среди перечисленных выше соединений предпочтительными являются соли минеральной кислоты или органической карбоновой кислоты.

Соединения настоящего изобретения, содержащие двойную связь, могут образовывать цис- и транс-изомеры. Кроме этого, такие соединения могут содержать один или более асимметричных углеродистых атомов и таким образом могут образовывать оптические изомеры. Хотя все такие вещества представлены единой молекулярной формулой, настоящее изобретение

охватывает как индивидуальные выделенные изомеры, так и смеси, включая рацематы. При использовании методов стереоспецифического синтеза могут быть непосредственно получены индивидуальные изомеры; с другой стороны, если получают смесь изомеров, то индивидуальные изомеры могут быть получены традиционными

методами расщепления. Предпочтительными соединениями настоящего изобретения являются:

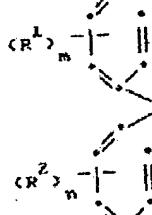
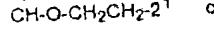
производные

бензидрилоксизтилпиперидил), алифатической кислоты, в которых R^1 и/или R^2 представляют собой атом галогена,

производные (бензидрилоксизтилпиперидил)алифатической кислоты, в которых R^1 и R^2 каждый

представляет собой атом фтора, производные (бензидиоксизтилпиперидил)алкифатического кислоты, выбранный из группы, содержащей:
 метил 3-1-(2-бис)
 4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил-Е)-акрилат,
 этил
 3-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил)акрилат;
 этил
 4-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил)бутират;
 этил
 6-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил)-тексаноат;
 этил
 8-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил)-октанат;
 этил
 3-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил)-2-метилпропионат;
 этил
 6-(1-(2-бис)4-фторфенил(метоксизтил)-4-пиперидил)-2-метилтексаноат.

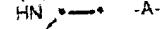
Соединения настоящего изобретения могут быть получены различными способами хорошо известными в данной области для получения соединений такого типа. Так, например, они могут быть получены по реакции соединения формулы (II):



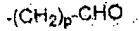
соединением формулы (III):
 $\text{Z}^2\text{COOR}^{\text{II}}$, в которой R^1 , R^2 , m и n имеют указанные выше значения;

R^{II} представляет собой атом водорода или сложноэфирную группу, такую как указанные для R^3 , и

(I) Z^1 предоставляет собой атом талогена, а Z^2 представляет собой группу формулы (IV):

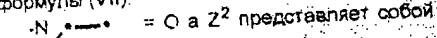


(II) Z^1 представляет собой группу формулы (V):



Z^2 представляет собой группу формулы (VI):
 $(\text{R}^{12}\text{C})_2\text{P}(-\text{O})-\text{CH}(\text{R}^{13})-\text{B}$ - или

(III) Z^1 представляет собой группу формулы (VII):



группу формулы (VIII):
 $(\text{R}^{13}\text{O}_2)\text{P}(-\text{O})-\text{CH}(\text{P}^{13})-\text{D}$ - в которой

R^{12} алкильную группу, содержащую 1-4 углеродных атомов; R^{13} представляет собой атом водорода, алкильную группу,

содержащую 1-4 углеродных атома или алкинильную группу, содержащую 3 или 4 углеродных атома (например, пропаргильную группу или 2-бутинильную группу):

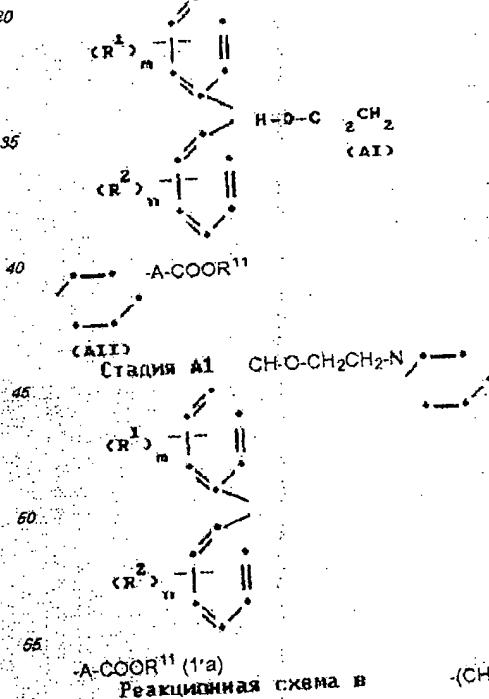
5 В предсталяет собой углерод-углеродную связь, алкиленовую группу, содержащую 1-4 углеродных атома или алкениленовую группу, содержащую 2-4 углеродных атома; D представляет собой алкиленовую группу, содержащую 1-7 углеродных атома или алкениленовую группу, содержащую 2-7 углеродных атомов; a в равно 0 или предсталяет собой целое число в интервале 1-4.

Атом галогена предстаает индексом Z^1 предпочтительно представляет собой атом хлора, брома или иода.

Если желательно, то любая углерод-углеродная двойная или тройная связь в боковой цепи, присоединенной к пиперидиновой группе могут быть далее гидрированы и/или, если желательно, в том случае, когда R^{II} представляет собой атом водорода, такое соединение может быть атерифицировано, и/или, если желательно, в том случае, когда R^{II} представляет собой сложнозаряженную группу, такое соединение может быть гидролизовано.

Если говорить более подробно, то такие соединения могут быть получены в соответствии с проиллюстрированными ниже схемами реакций A, B и C:

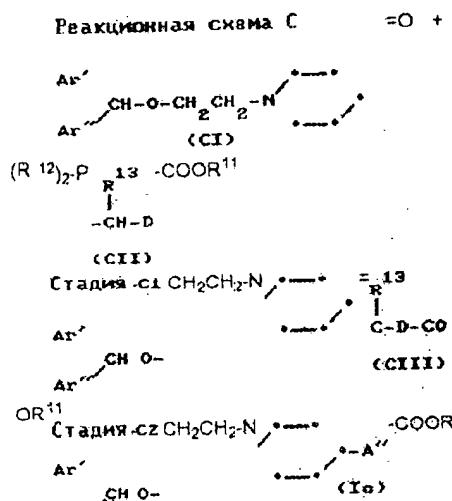
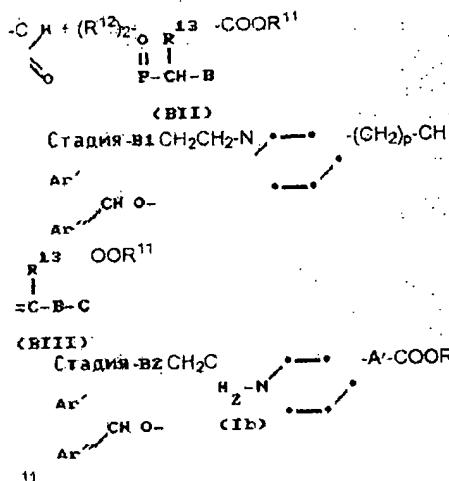
Реакционная схема на -x + HN



Стадия A1 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$

Стадия A2 $\text{CH}_3\text{O}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}$

Стадия A1 $\text{CH}_3\text{$



¹¹ in the above formulae.

R^1 R^2 in the above formulae:

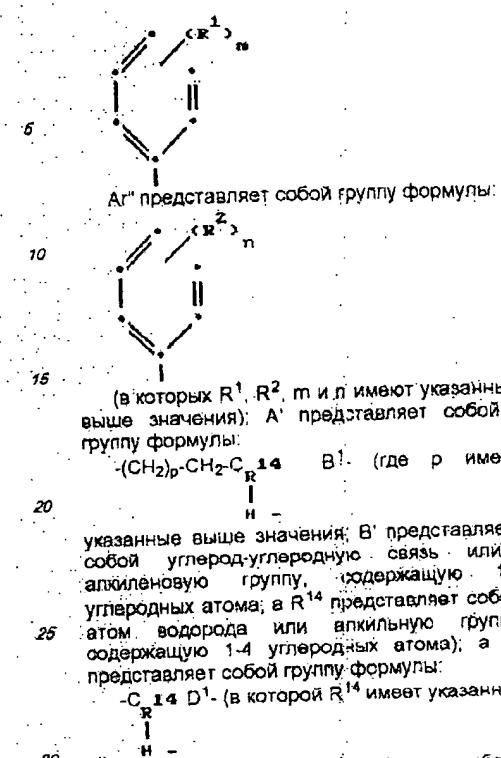
$R^1, R^2, m, n, p, A, B, D$,
as defined above;
 A, B, D, R^{11}, R^{12} and

R^{11} , R^{12} and R^{13} are
 R^{13} are as defined above;

X represents a halogen atom, preferably a chlorine, bromine or iodine atom;

Ar represents a group of formula, в приведенных выше формулах R^1 , R^2 , m, n, p, A, B, D, R^{11} , R^{12} и R^{13} имеют указанные выше значения;

Х представляет собой атом талогена, предпочтительно, хлор, бром или иод; Ag представляет собой группу формулы:



45. В реакционной схеме А соединение формулы (1) получают по реакции галогенсодержащего соединения формулы (Al) с пиперидиновым соединением формулы (Al') в присутствии основания в среде нитрого растворителя.

50 Имеется конкретных ограничений к природе основания, используемого в данной реакции, при условии отсутствия вредного влияния на любую часть молекул реагентов и любое основание, обычно применяемое в реакциях дегидрогалогенизационной конденсации, может использоваться и в этом случае. Примерами используемых оснований могут служить такие карбонаты щелочных металлов, как карбонат натрия и карбонат калия, такие кислые карбонаты щелочных металлов, как бикарбонат натрия и бикарбонат калия; такие органические амины, как триэтилпиридин, 4-диметиламинопиридин, N-метилпурофолин и ДВУ (1,8-диазабисцикло (5.4.0)-ундек-7-ен). Предпочтительными веществами являются карбонаты щелочных металлов и бикарбонаты щелочных металлов.

ограничений при условии отсутствия его нежелательного влияния на ход реакции или используемые реагенты и его способности растворять реагенты, по крайней мере, в некоторой степени. Примерами подходящих растворителей могут служить такие растворители, как бензол, ароматические углеводороды, как толуол или ксиол; такие спирты, как метанол, этанол или пропанол; такие кетоны, как ацетон, метил этил кетон или метил изобутил кетон; а также амиды, особенно амиды жирных кислот, такие как диметилформамид или диметилацетамид. Предпочтительными растворителями являются кетоны и амиды.

Реакцию можно проводить в широком температурном интервале и точная температура реакции не имеет решающего значения. Как правило, удобно проводить реакцию при температуре в интервале от комнатной до 150°C предпочтительно при 80-120°C. Время, требуемое для осуществления реакции, также может изменяться в широких пределах в зависимости от многих факторов, главным образом от температуры реакции и природы реагентов. Однако в случае проведения реакции в указанных выше предпочтительных условиях обычно достаточным будет время в интервале 1-30 ч (предпочтительно 3-16 ч).

Если желательно, то соединения формулы (1'a), в которой R¹¹ представляет собой атом водорода, могут быть получены гидролизом соответствующего соединения, в котором R¹¹ представляет собой сложнозефирную группу.

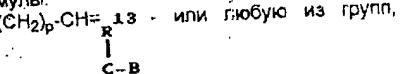
Реакцию гидролиза можно проводить традиционными методами, например путем взаимодействия сложного эфира с основанием (например, гидроксидом щелочного металла, таким как гидроксид натрия или калия или таким карбонатом щелочного металла, как карбонат натрия или калия) в среде инертного растворителя (например, такого водного спирта, как водный раствор метанола или этанола, или водного раствора простого эфира, например, тетрагидрофурана или диоксана) при подходящей температуре, например, в интервале от комнатной до 100°C (предпочтительно, в интервале от комнатной температуры до 80°C), обычно в течение времени от 100 мин до 24 ч (предпочтительно от 20 мин до 3 ч).

Если желательно, то соединения формулы (1'a), в которой R¹¹ представляет собой сложнозефирную группу, могут быть получены этерификацией соответствующего соединения, в котором R¹¹ представляет собой атом водорода соединением формулы R³.X (в которой R³ и X имеют указанные выше значения). Реакцию этерификации можно проводить тем же способом, что и реакцию со стадии A1 с использованием аналогичных условий, реакции, оснований и растворителей.

Соединения формулы (A1) используемые в качестве исходных материалов на этой стадии являются хорошо известными веществами или могут быть легко получены хорошо известными методами (например, методом, описанным в J. Med. Chem. 23, 149 (1980)).

С помощью реакций согласно реационной схеме получают соединения формулы (1), в

которой A представляет собой группу формулы:



представленных радикалом A' (где A', B и R имеют указанные выше значения), т.е. соединения формул (BIII) и (b).

На стадии B1 способом В соединение формулы (BIII) получают обработкой фосфонатного соединения формулы (BII) основанием с получением карбаниона и затем проводят реакцию между полученным карбанионом и альдегидом формулы (B1).

На природу используемого основания не накладывается конкретного ограничения при условии, что такое основание не оказывает вредного побочного влияния на любую часть молекулы соединения формулы (BII), (BII) или (BIII) и может использоваться любое основание, способное генерировать карбанион из фосфонатных соединений такого типа. Примерами оснований, которые могут использоваться в такой реакции, могут служить такие гидриды щелочных металлов, как гидрид лития или натрия; такие алкиллитиевые соединения, как метиллитий или бутиллитий; такие алкиламиды лития, как литий дизопропиламид или литий дциклогексиламид; такие сильные соединения щелочных металлов, как 1,1,1,3,3-гексаметилдисилазан натрия или лития. Среди таких соединений предпочтительными являются гидриды щелочных металлов.

На природу используемого растворителя не накладывается какого-либо конкретного ограничения при условии отсутствия вредного действия на ход реакции или используемые реагенты и способности растворять реагенты, по крайней мере, в некоторой степени. Примерами подходящих оснований могут служить такие эфиры, как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран или диоксан; а также углеводороды, предпочтительно ароматические углеводороды, такие как бензол или толуол. Среди них предпочтительными соединениями являются простые эфиры.

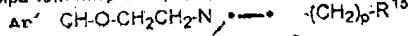
Реакцию можно проводить в широком температурном интервале и конкретная температура реакции не имеет решающего значения. Как правило, удобно проводить реакцию получения карбаниона при температуре -70-50°C (предпочтительно, -20-10°C), а реакцию карбаниона с соединением формулы (B1) при температуре -100-50°C (предпочтительно в интервале от 0°C до комнатной температуры). Время, требуемое для проведения реакции, может изменяться в широких пределах в зависимости от многих факторов, главным образом от температуры реакции и природы реагентов. Однако при условии проведения реакции в указанных выше предпочтительных условиях требуемое время для получения карбаниона обычно лежит в интервале от 30 мин до 3 ч, а для реакции карбаниона с соединением формулы (B1) в интервале от 30 мин до 6 ч (предпочтительно от 1 до 3 ч).

В соединении формулы (BIII), в которой R¹¹ представляет собой сложнозефирную группу, соответствующее производное карбоновой кислоты формулы

R
U
2
0
5
5
8
3
4
C
1

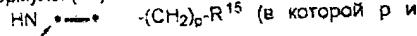
(BIII), в которой R^{11} представляет собой атом водорода, может быть получено гидролизом, осуществляемым по способу, аналогичному описанному для несвязательной стадии в конце реакционной схемы А.

Соединение формулы (VI), используемое в качестве исходного материала на этой стадии, может быть получено по реакции сложного эфира или нитрила формулы (IX):



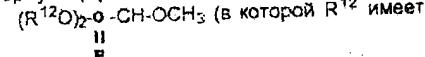
(в которой Ar' , r и Ar'' имеют указанные выше значения, а R^{15} представляет собой группу формулы $-COOR^{16}$ (в которой R^{16} представляет собой сложноэфирную группу в определении для радикала R^{11}) или нитрильную группу) с восстановливающим агентом (например, таким гидридом алюминия, как дизобутилалюминий гидрид) в среде инертного растворителя (например, такого эфира, как тетрагидрофуран) при подходящей температуре, лежащей, например, в интервале от -78°C до комнатной температуры, обычно в течение времени от 30 мин до 5 ч.

Соединение формулы (IX) может быть получено по реакции соединения формулы (AI) (реакционную схему А) с соединением формулы (IX):



Р¹⁵ имеют указанные выше значения) по способу, аналогичному описанному в стадии Al (реакционная схема А).

Соединение формулы (VI), в которой ρ равно 0 может быть также получено по реакции соединения (Cl) (см. схему C) с фосфокатным соединением формулы (X):



указанные выше значения) и реакции полученного в результате соединения с кислотой (например, минеральной кислотой такой как хлористоводородная кислота) в присутствии воды при подходящей температуре, например, при комнатной температуре, обычно в течение времени от 30 мин до 5 ч.

На стадии В2 реакционной схемы В соединение формулы (1b) получают катализитическим восстановлением соединения формулы (BII). Реакцию можно проводить в атмосфере водорода и в присутствии катализатора и инертного растворителя.

На этой стадии можно использовать любой катализатор, применяемый для катализитического гидрирования, и примерами таких катализаторов могут служить палладий на угле, платиновая чернь и родий на угле, среди которых предпочтительным является палладий на угле. Давление водорода в такой реакции предпочтительно в 1-10 раз превышает атмосферное (более предпочтительно в 1-4 раза выше атмосферного).

Природа используемого растворителя не имеет решающего значения при условии, что он не связывает вредного влияния на ход реакции или на используемые реагенты и

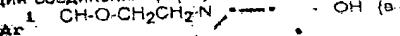
способен, по крайней мере, частично растворять реагенты. Примерами подходящих растворителей могут служить такие спирты, как метанол или этанол; такие простые эфиры как диоксан или тетрагидроуран. Среди них предпочтительными веществами являются спирты.

Реакцию можно проводить в широком температурном интервале и выбор конкретной температуры не имеет решающего значения. Как правило, удобно проводить такую реакцию при температуре в интервале 0-100°C (предпочтительно 10-30 °C). Время, требуемое для проведения реакции, также может изменяться в широком диапазоне в зависимости от многих факторов, главным образом от температуры реакции и природы реагентов. Однако при условии осуществления реакции в предпочтительных условиях указанных выше обычно достаточно проводить реакцию в течение времени от 10 мин. до 10 ч (более предпочтительно от 10 мин. до 3 ч).

Соединение формулы (1b), в которой R^{11} представляет собой атом водорода, может быть получено гидролизом соответствующего соединения, в котором R^{11} представляет собой сложногидрофильную группу, а соединение формулы (1b), в которой R^{11} представляет собой сложногидрофильную группу, может быть получено этерификацией соответствующего соединения, в котором R^{11} представляет собой атом водорода с соединением формулы R^3-X (в которой R^3 и X имеют значения, указанные выше), причем реакцию проводят по сплошной, аналогичному описанному для необязательной стадии в реакционной схеме А.

В реакционной схеме С соединение формулы (1), в которой А' представляет собой группу А" (которая определена выше), т.е. соединение (1с), может быть получено в соответствии со стадиями С1 и С2, которые аналогичны стадиям В1 и В2 реакционной схемы В и которые можно проводить с использованием тех же условий и реагентов.

использованием тех же условий, что и в случае соединения формулой (XII).



которой Ar' и Ar" имеют указанные выше значения) с окисляющим агентом (например, смесь диметил сульфоксида и оксалил хлорида) в среде инертного растворителя (например, хлористого метилена) при температуре -70-50°C в течение времени от 10 мин до 1 ч. С другой стороны, такое соединение может быть получено по реакции соединения формулы (Al) (см. реакционную схему А) с 4-пиперидоном, в условиях, аналогичных описанным, для реакции соединения формулы (Al) с соединением формулы (All) на стадии Al реакционной схемы А.

После завершения любой из указанных реакций желаемый продукт с каждой стадии может быть выделен из реакционной смеси традиционными методами. Так, например, один из подходящих методов включает фильтрацию нерастворимого материала, если

он имеется (например, катализатора) из реакционной смеси с последующей отгонкой растворителя. С другой стороны, растворитель может быть удален дистилляцией с последующим добавлением воды и после этого смесь экстрагируют несмешивающимся с водой растворителем и растворитель удаляют дистилляцией. В том случае, когда желаемый продукт представляет собой производное карбоновой кислоты или другое растворимое в воде соединение, его можно выделять добавлением воды в реакционную смесь, экстракцией смеси не смешивающимся с водой растворителем, подкислением водного слоя, например, разбавленной хлористоводородной кислотой, экстракцией смеси не смешивающимся с водой растворителем и отгонкой растворителя. Желаемый продукт, если необходимо, может быть дополнительно очищен такими традиционными методами, как перекристаллизацией, и/или различными хроматографическими приемами, главным образом колонной хроматографией или препаративной тонкослойной хроматографией.

Пиперидильные производные алифатической кислоты настоящего изобретения, как следует из представленных ниже биологических данных, обладают отличной антигистаминной, антиаллергической и антиастматической активностью и отличной ингибирующей активностью в отношении накопления эссинофила в бронхоальвеолярной жидкости. В соответствии с этим такие соединения используются в качестве терапевтических агентов для лечения или профилактики различных нарушений, связанных с гистамином, особенно таких аллергических заболеваний, как риниты или хроническая уртикария, либо астма.

В связи с этим соединения настоящего изобретения могут использоваться для лечения таких нарушений и для этой цели могут формироваться в виде традиционных фармацевтических препаратов, хорошо известных в данной области. Так, например, такие соединения могут применяться орально, например, в виде таблеток, капсул, гранул, порошков, сиропов, спреев, ингаляций и других известных форм, или парентерально, например, путем инъекций, в виде спреев, ингаляций, глазных капель, липких пластырей или свечей.

Такие фармацевтические препараты могут быть получены традиционными методами и могут содержать известные присадки общепринятого типа, например, связующие вещества, наполнитель, дезинтеграторы, смазочные агенты, стабилизаторы, корригенты и т.п. в зависимости от предполагаемого назначения и формы препарата. Дозировка будет зависеть от состояния, возраста и веса тела пациента, а также от природы и тяжести нарушения подлежащего лечению, однако в случае орального применения взрослым пациентом обычная общая дневная дозировка составляет 0,01-50 мг и она может применяться в виде одной дозы или раздельных доз, например, 1-3 раза в день.

Испытания в римме 1.
Ингибирующее влияние на пассивную кожную

анафилаксию (ПКА) крыс.

Согласно методу Mota'S [J.Mota, Immunology 7, 681-699 (1964)], была получена антисыворотка (256-кратный ПКА титр) крыс против яичного альбумина и разбавлена 4-кратно физиологическим раствором. Самцы крыс SD (возраст 5 недель) были использованы в качестве испытуемых животных, каждая группа содержала по 4 животных. Крысы были сенсибилизированы путем введения подкожно 0,05 мл разбавленного антисывороточного раствора в дорсальное положение. Через 48 ч после этой инъекции суспензия тестируемого соединения в водном 0,5% -ном (вес./об.) растворе трагаканта была введена крысам орально, после чего их в течение дня не кормили, а через 60 мин им была сделана инъекция в каудальную вену 5 млг массы тела физиологического раствора, содержащего 0,4% -ного (вес./об.) яичного альбумина и 1%-ного (вес./об.) голубого Эванса. Через 30 мин после последней инъекции крысы были умерщвлены диоксидом углерода, и экссудат голубого Эванса был определен в дорсальной части внутри у кожи в соответствии с методом Harada's [Harada и др. J.Pharm Pharmac 23, 218-219 (1971)].

Результаты, полученные на группах испытуемых животных, которые были обработаны тестируемым соединением, были обсчитаны с целью оценки степени ингибирования путем сравнения со средним количеством выделившегося красителя в контрольной группе, которая не получила тестируемого соединения.

Степень ингибирования рассчитывали по следующему уравнению.

Степень ингибирования (%) = $\frac{1-B/A}{A}$ x 100, где A количество красителя, выделившегося в контрольной группе;

В количество красителя, выделившегося в группе испытуемых животных.

Результаты приведены в табл. 1.

Испытания в римме 2. Влияние на бронхоспазм у сенсибилизированных морских свинок.

В качестве испытуемых животных были выбраны самцы морских свинок линии Hartley (вес примерно 400-500 г). Эти животные были сенсибилизированы по методу Морриса [H.R.Morris; Br.J.Pharmac. 67, 179-184 (1979)]. Этим животным были сделаны инъекции подкожно и внутрибрюшинно дважды, каждый раз инъекция содержала 25 мг яичного альбумина (степень 5, Sigma инъекции были сделаны с недельным интервалом). Через 7 дней после второй из этих проведенных через неделю инъекций животные были оставлены без пищи на один день, а затем животные были обработаны аэрозолем яичного альбумина (10 мг/мл). Все животные после такой обработки ответили конвульсиями, свидетельствующими о расстройстве дыхания, вызванном сужением воздушных путей, в течение 6 мин.

За 60 мин до ингаляторнойprovokации яичным альбумином один из тестируемых соединений, приведенный в табл. 2, орально ввели каждому из животных. Соединение считалось эффективным, если у животного не наблюдалось конвульсий в течение 6 мин ингаляции.

Результаты приведены в табл. 2.
Испытание на токсичность. Ниже

приводятся данные по токсичности некоторых соединений, заявленных в данной заявке. Испытания проводили на двух группах, каждая из пяти самцов крыс 1344 (в возрасте 7 недель), каждая крыса весила приблизительно 140-150 г. Испытуемое соединение вводили крысам в дозе 300 мг/кг массы тела ежедневно в течение 4 дней. Через 24 ч после последней дозы оценивалась смертность крыс.

Получены следующие результаты Пример Соль Показатель смертности

4	Щавелевой 0/5
12	кислоты
12	Фумаровой 0/5
34	кислоты
34	Щавелевой 0/5
	кислоты

Эти результаты ясно показывают, что соединения являются совершенно нетоксичными в терапевтических дозах. Полученные выше результаты могут быть экстраполированы и на другие соединения заявки.

Получение соединений настоящего изобретения иллюстрируется следующими примерами, в получение некоторых исходных материалов в следующих ниже препартивных примерах.

П р и м е р 1. Этил 3-[1-{2-бис(4-фторфенил)метоксизтан}-4-пиперидил]акрилат и оксалаты и фумараты на его основе.

1(1) Этил 3-[1-{2-бис(4-фторфенил)метоксизтан}-4-пиперидил]акрилат

0,87 г гидрата натрия (в виде 50%-ной (вес/вес) дисперсии в минеральном масле) в токе азота добавили к 90 мл безводного тетрагидрофурана. Затем к смеси при 0°C по каплям добавили 20 мл безводного раствора тетрагидрофурана, содержащего 4,01 г этидиэтилфосфатацетата, и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси при 0°C по каплям добавили 50 мл безводного раствора тетрагидрофурана, содержащего 5,65 г 1-[2-бис(4-фторфенил)-метоксизтил]-4-пиперидин-карбальдегида, полученного в соответствии с описанием Приготовления 1, затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени растворитель отогнали при пониженном давлении. К остатку добавили ледяную воду и смесь прократировали этилацетатом. Экстракт сконцентрировали путем перегонки при пониженном давлении и очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. После элюирования 5 об. метанолом в метиленхлориде получили 6,34 г (выход 91%) соединения, название которого дано в заголовке, в виде желтого масла.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃) δ м.д. 1,27 (3Н, триплет), 1,46-2,33 (7Н, мультиплет), 2,63 (2Н, триплет), 2,78-3,07 (2Н, мультиплет), 3,55 (2Н, триплет); 4,18 (2Н, квартет); 5,34 (1Н, широкий синглет); 5,79 (1Н, дублет); 6,79-7,45 (9Н, мультиплет). ИК-спектр поглощения (CHCl₃) ν_{max} см⁻¹: 2920, 1705, 1650, 1600, 1500.

5 1(2) Оксалат и фумарат. Оксалат и фумарат соединения, название которого приведено в заголовке, получили путем растворения озаглавленного соединения в этаноле, добавления к раствору молярного эквивалента соответствующей кислоты с последующей фильтрацией выпавших кристаллов, температура плавления оксалата составляет 142-143 °C, а фумараты 154-156 °C.

10 П р и м е р 2-20. Согласно процедуре, описанной в примере 1(1), но с использованием соответствующих альдегидов и соответствующих эфиров фосфоновых кислот, были получены ниже перечисленные соединения, в затем в некоторых случаях на их основе были получены оксалаты или фумараты согласно методике, описанной в примере 1(2).

20 П р и м е р 2. Метил 3-[1-{2-бис(4-фторфенил)метоксизтан}-4-пиперидил]акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 62% в виде кристаллов с температурой плавления 135-136 °C.

25 П р и м е р 3. Метил 3-[1-{2-бензидрилоксизтил}-4-пиперидил]акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 42% в виде кристаллов с температурой плавления 134-136 °C.

30 П р и м е р 4. Этил 3-[1-(2-бензидрилоксизтил)-4-пиперидил]акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 46% в виде кристаллов с температурой плавления 145-147 °C.

35 П р и м е р 5. Метил 3-[1-{2-(4-хлорбензидрилоксизтил)-4-пиперидил}акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 100% в виде кристаллов с температурой плавления 158-160 °C.

40 П р и м е р 6. Этил 3-[1-{2-(4-хлорбензидрилоксизтил)-4-пиперидил}акрилат, оксалат. Этот продукт был получен с выходом 100% в виде кристаллов с температурой плавления 148-150 °C.

45 П р и м е р 7. Этил 3-[1-{2-бис(4-фторфенил)метоксизтил}-4-пиперидил]метакрилат и его фумарат. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃) ν_{max} см⁻¹: 2910, 1695, 1600, 1500.

Затем был получен фумарат, температура плавления которого 108-110 °C.

50 П р и м е р 8. Этил 3-[1-{2-бис(4-фторфенил)метоксизтил}-4-пиперидил]2-пропилякрилат и его фумарат. Это соединение было получено с количественным выходом 54%.

55 ИК-спектр поглощения (CHCl₃) ν_{max} см⁻¹: 2910-1940, 1705, 1600, 1500.

Затем был получен фумарат этого соединения, температуре плавления которого 81-83 °C.

60 П р и м е р 9. Этил 5-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]-4-пиперидил}-2,4-пента-диеноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 81%.

65 ИК-спектр поглощения (CHCl₃) ν_{max} см⁻¹: 2950, 1705, 1645, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 137-140 °C.

П р и м е р 10.

Этил-5-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-пентеноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 84%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1705, 1650, 1605, 1505. Затем был получен оксалат с температурой плавления 136-138 °C.

П р и м е р 11. Этил 5-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-метил-2-пентеноат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 98%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1700, 1605, 1510.

Затем был получен оксалат с температурой плавления 152-153 °C.

П р и м е р 12. Этил 6-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-гексеноат и его фумарат. Это соединение было получено с выходом 72%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2900, 1705, 1650, 1600.

Затем был получен фумарат с температурой плавления 132-133 °C.

П р и м е р 13. Этил 6-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-метил-2-гексеноат. Это соединение было получено с выходом 88%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2910, 1695, 1645, 1600, 1505. (m/z) 484 (M⁺ - 1), 440, 393, 337, 267, 252.

П р и м е р 14. Этил 8-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2,4-окта-диеноат. Это соединение было получено с выходом 84%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2900, 1695, 1635, 1600, 1500.

(m/z) 497 (M⁺), 452, 400, 279, 264, 251.

П р и м е р 15. Этил-7-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-гентеноат. Это соединение было получено с выходом 34%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2950, 1715, 1655, 1610, 1510.

(m/z) 484 (M⁺ - 1), 440, 414, 298, 252.

П р и м е р 16. Этил 4-{1-(2-бензогидропоксистил)-4-пиперидил}-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 71%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1710, 1645, 1600, 1510.

(m/z) 406 (M⁺ - 1), 362, 292, 225, 210.

П р и м е р 17. Этил-4-{1-[2-(4-хлорбензогидропокси)этил]-4-пиперидил}-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 95%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2830, 1710, 1655, 1160, 1490.

(m/z) 442 (M⁺ + 1), 396, 225, 210.

П р и м е р 18. Этил-4-{1-[2-(4-фторбензогидропокси)этил]-4-пиперидил}-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 71%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2930, 1710, 1645, 1605, 1510.

(m/z) 426 (M⁺ + 1), 360, 225, 210.

П р и м е р 19. Этил-4-{1-[2-(4-метилбензогидропокси)этил]-4-п

иперидил}-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 95%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1710, 1645, 1605, 1510. (m/z) 406 (M⁺ + 1), 376, 306, 240, 225, 210.

П р и м е р 20. Этил 4-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-бутеноат. Это соединение было получено с выходом 91%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2930, 1710, 1655, 1605, 1510.

(m/z) 444 (M⁺ + 1), 398, 225, 210.

П р и м е р 21. Этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-пропионат. К 30 мл этанола добавили 0,14 г 10% (вес) вес палладия на древесном угле и 1,569 г этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-акрилата, полученного в соответствии с описанием примера 1), и смесь перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 30 мин.

По истечении этого времени катализатор отфильтровывали, а фильтрат освободили от растворителя, отогрев, последний при пониженном давлении, в результате получили 1,46 г (93% выход) соединения, название которого дано в заголовке примера, в виде масла жёлтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2920, 1725, 1600, 1505.

Точка плавления указанного соединения составляет 137-139 °C.

П р и м е р 22. Используя реакцию восстановления, описанную в примере 21 из соответствующих ненасыщенных соединений, которые сами были получены в соответствии с примерами со 2 по 20, в качестве исходных продуктов реакции, были получены нижеследующие соединения, которые в ряде случаев были переведены в соли по методике, описанной в примере 1 (2).

П р и м е р 22. Этил 3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-метил-пропионат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 92%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2900, 1720, 1600, 1500. Затем был получен оксалат с температурой плавления 130-131 °C (температура разложения).

П р и м е р 23. Этил-3-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-2-пропиляцетонат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 67%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2950, 1725, 1610, 1510. Затем был получен его оксалат с температурой плавления 134-137 °C.

П р и м е р 24. Этил 6-{1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидил}-валерат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 85%.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1605, 1505. Затем приготавливается оксалат, плавящийся при 134-135 °C.

П р и м е р 25. Этил

R
U
2
0
5
5
8
3
4
C
1

6-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)-гекса-нат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 81%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2940, 1730, 1605, 1510.

Затем был получен оксалат с температурой плавления 130-131°C.

П р и м е р 26. Этил 6-(1-[2-бис(2-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)-2-метил-гексаат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 77%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2950, 2875, 1725, 1610, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 137-138°C.

П р и м е р 27. Этил 8-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)-окта-нат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 79%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2940, 2875, 1730, 1605, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 119-120°C.

П р и м е р 28. Этил 7-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)-гепта-нат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 42%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2950, 2875, 1730, 1610, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 120-121°C.

П р и м е р 29. Этил 5-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)-2-метил-валерат и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 81%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2940, 1725, 1605, 1505. Затем был получен оксалат с температурой плавления 138-140°C.

П р и м е р 30. Этил 4-(1-[2-бензогидрилоксизтил]4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1725, 1600, 1495. Затем был получен оксалат с температурой плавления 103-104°C.

П р и м е р 31. Этил 4-(1-[2-(4-хлорбензогидрилоксизтил]4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с выходом 96%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2975, 1730, 1605, 1455. Затем был получен оксалат с точкой плавления 117-119°C.

П р и м е р 32. Этил 4-(1-[2-(4-фторбензогидрилоксизтил]4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2930, 1725, 1605, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 119-120°C.

П р и м е р 33. Этил 4-(1-[2-(4-метилбензогидрилоксизтил]4-пиперидил)бутират. Это соединение было получено с количественным выходом.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2930, 1730, 1600, 1505. Затем

приготавливалися оксалат, имеющий т.пл. 114-115°C

П р и м е р 34. Этил 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)бутират и его оксалат. Это соединение было получено с выходом 87%

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2940, 1730, 1610, 1510. Затем был получен оксалат с температурой плавления 143-145°C.

Такое же соединение с таким же ИК-спектром поглощения было также получено реакцией восстановления, описанной в примере 21, из этил 4-(4-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)бутират-ата, полученного в соответствии с описанием приготовления 19, с выходом 90%. Затем был получен оксалат с температурой плавления 138-140°C.

П р и м е р 35. Этил 4-(1-[2-бис(4-хлорфенил)метоксизтил]4-пиперидил)бутират. К 60 мл метилизобутилкетона добавили 9,68 г 1-бис(4-хлорфенил)метокси-2-хлорэтана, 0,43 г этил 4-(4-пиперидил)бутират, способ получения которого описан в приготовлении 20), 1,8 г карбоната натрия и 0,05 г иодида натрия, и полученную смесь нагревали при кипении в течение 16 ч. По истечении этого времени смесь отфильтровали, и фильтрат сконцентрировали, отогрев при пониженном давлении. Полученный остаток пропустили через хроматографическую колонку с силикагелем, в качестве элюента использовали этилацетат, в результате получили 1,0 г (97% выход) озаглавленного соединения в виде бледно-желтого масла.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2925, 1730, 1600, 1495.

Затем согласно процедуре, описанной в примере 1(2), был получен оксалат этого соединения с температурой плавления 131-132°C.

П р и м е р 36. 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил-масляная) кислота. К 15 мл этанола добавили 1,64 г этил 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)бутират, полученного в соответствии с описанием примера 34, и затем добавили 10 мл водного раствора 10% вес./объем гидроксида натрия, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь сконцентрировали, упарив ее при пониженном давлении, после чего полученный остаток разбавили водой. Довели pH до 4 добавлением водного раствора хлористоводородной кислоты, после чего смесь проэкстрагировали этилацетатом. Кристаллы, выделившиеся из экстракта, перекристаллизовали из этанола, получив в результате 1,46 г (95% выход) соединения, название которого дано в заголовке примера, плавящегося при температуре 145-147°C.

ИК-спектр поглощения (KBr), $\nu_{\text{макс.}}$ см⁻¹: 2938, 2873, 2700, 1720, 1603, 1507, 1223.

П р и м е р 37. Бутил 4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксизтил]4-пиперидил)бутират. 2 мл бутанола и 0,10 г гидроксида натрия (в виде 55% вес./вес дисперсии в минеральном масле) добавили к раствору 0,80 г этил

R U
2 0
5 5
8 8
3 3
4 4
C 1

4-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксигидил]-4-пиперидил)бутирате, полученного в соответствии с описанием примера 34, в 20 мл бутанола при комнатной температуре, а затем смесь перемешивали в течение 5 ч при температуре кипения. По истечении этого времени смесь охладили до комнатной температуры, затем в смесь выпили ледяную воду, и смесь после этого проктрагировали этилацетатом. Экстракты были промыты водой и высушены над безводным сульфатом натрия. Растворитель удалили упариванием при пониженном давлении. Полученный остаток очистили методом хроматографии, пропуская через колонку с силикагелем, используя в качестве элюента этилацетат. В результате получили 0,38 г соединения, название которого дано в заголовке примера, в виде желтого масла.

ИК-спектр поглощения (CHCl_3), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2930, 1725, 1605, 1505.

Следуя методике примера 1(2), был получен оксалат этого соединения с температурой плавления 128-130 °C.

Приготовление 1.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксигидил]-4-пиперидинкарбальдегид. В этом приготовлении описаны три способа получения соединения, название которого дано в заголовке.

1a. К 400 мл тетрагидрофурана в токе азота добавили 75 мл 1 М раствор диметобутиламинийгидрида в гексане, смесь охладили до -78 °C. Пока температура смеси была -15 °C к ней в течение 40 мин добавляли 20,25 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксигидил]-4-пиперидинкарбонитрила, полученного в соответствии с описанием приготовления 4, полученную смесь затем перемешивали при -15 °C в течение 30 мин. Затем смесь оставили на ночь при комнатной температуре. По истечении этого времени смесь поместили в ледяную баню, добавили 15 мл метанола, затем 100 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. После этого реакционную смесь проктрагировали этилацетатом. Экстракт очистили методом хроматографии, пропустив его через колонку с силикагелем, используя в качестве элюента 3% объемн. раствор метанола в метиленхлориде. В результате получили 14,67 г (72% выход) озаглавленного соединения в виде масляной субстанции.

ИК-спектр поглощения (CHCl_3), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2930, 2820, 1895, 1725, 1605, 1505.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl_3), δ м.д.: 1,40-3,07 (9Н, мультиплет); 2,63 (2Н, триплет); 3,53 (3Н, триплет); 5,32 (1Н, синглет); 6,82-7,50 (8Н, мультиплет); 9,70 (1Н, синглет).

1b. К смеси 1,5 мл 10% вес./объемн.водного раствора хлористоводородной кислоты и 3 мл тетрагидрофурана добавили 420 мл 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксигидил]-4-метоксиметилпиперидина, полученного в соответствии с описанием приготовления 5, полученную смесь затем перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. По истечении этого времени в реакционную смесь добавили воду и нейтрализовали ее добавлением 5% вес./объемн. водного раствора гидроксида натрия, после чего проктрагировали этилацетатом. Экстракт очищали путем хроматографирования на

колонке из силикагеля, используя в качестве элюента 3% объемн. раствор метанола в метиленхлориде. В результате получили 434 мг (количествоенный выход) соединения, название которого дано в заголовке, в виде масла, свойства которого совпадают со свойствами продукта, полученного в стадии a.

1c. В 30 мл толуола в токе азота растворили 3,03 г этил 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксигидил]-4-пиперидинкарбоксилата, полученного в соответствии с описанием приготовления 8, полученный раствор охладили до -68 °C. К охлажденной смеси затем по каплям добавили 8,2 мл 1 М раствора диметобутиламинийгидрида в гексане, в течение 10 мин. смесь перемешивали в течение 1 ч при -68 °C. По истечении этого времени к реакционной смеси добавили 2 мл метанола и 3 мл насыщенного водного раствора хлорида аммония. Смесь затем проктрагировали этилацетатом. В результате получили озаглавленное соединение 2,47 г (выход 91%) в виде масла, свойства которого совпадают со свойствами соединения, полученного в стадии a.

Приготовления 2 и 3.

Процедура, подобная описанной в приготовлении 1, была повторена, за исключением того, что в качестве исходных материалов были использованы соответствующие соединения, в результате были получены соединения, приведенные ниже.

Приготовления 2.

1-(2-бензидилоксигидил)-4-пиперидинкарбальдегид. Это соединение было получено с выходом 51%. Спектр ядерного магнитного резонанса в CDCl_3 , δ м.д.: 2,67 (2Н, триплет); 3,59 (2Н, триплет); 5,37 (1Н, синглет); 9,64 (1Н, синглет).

Приготовление 3.

1-[2-(4-хлорбензидилоксигидил)-4-пиперидинкарбальдегид. Это соединение было получено с выходом 49%.

Спектр ядерного магнитного резонанса в CDCl_3 , м.д.: 2,66 (2Н, триплет); 3,57 (2Н, триплет); 5,34 (1Н, синглет); 9,64 (1Н, синглет).

Приготовления 4.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксигидил]-4-пиперидинкарбонитрил. В 15 мл диметилформамида растворили 2,13 г 1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана и 0,95 г 4-цианопиперидина. После этого к полученному раствору добавили 4,00 г безводного карбоната натрия и 0,08 г иодида натрия, смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 130 °C. По истечении этого времени смесь выпили в ледяную воду, проктрагировали этилацетатом.

Полученный маслобразный экстракт очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и гексана, взятых в объемном соотношении 2:1. В результате получили 2,36 г (88% выход) соединения, название которого дано в заголовке.

ИК-спектр поглощения (CHCl_3), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$:

2950, 2240, 1670, 1605, 1510. Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl_3), δ м.д.: 1,73-2,08 (4Н, мультиплет);

10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
140
150
160
170
180
190
200
210
220
230
240
250
260
270
280
290
300
310
320
330
340
350
360
370
380
390
400
410
420
430
440
450
460
470
480
490
500
510
520
530
540
550
560
570
580
590
600
610
620
630
640
650
660
670
680
690
700
710
720
730
740
750
760
770
780
790
800
810
820
830
840
850
860
870
880
890
900
910
920
930
940
950
960
970
980
990
1000
1010
1020
1030
1040
1050
1060
1070
1080
1090
1100
1110
1120
1130
1140
1150
1160
1170
1180
1190
1200
1210
1220
1230
1240
1250
1260
1270
1280
1290
1300
1310
1320
1330
1340
1350
1360
1370
1380
1390
1400
1410
1420
1430
1440
1450
1460
1470
1480
1490
1500
1510
1520
1530
1540
1550
1560
1570
1580
1590
1600
1610
1620
1630
1640
1650
1660
1670
1680
1690
1700
1710
1720
1730
1740
1750
1760
1770
1780
1790
1800
1810
1820
1830
1840
1850
1860
1870
1880
1890
1900
1910
1920
1930
1940
1950
1960
1970
1980
1990
2000
2010
2020
2030
2040
2050
2060
2070
2080
2090
2100
2110
2120
2130
2140
2150
2160
2170
2180
2190
2200
2210
2220
2230
2240
2250
2260
2270
2280
2290
2300
2310
2320
2330
2340
2350
2360
2370
2380
2390
2400
2410
2420
2430
2440
2450
2460
2470
2480
2490
2500
2510
2520
2530
2540
2550
2560
2570
2580
2590
2600
2610
2620
2630
2640
2650
2660
2670
2680
2690
2700
2710
2720
2730
2740
2750
2760
2770
2780
2790
2800
2810
2820
2830
2840
2850
2860
2870
2880
2890
2900
2910
2920
2930
2940
2950
2960
2970
2980
2990
3000
3010
3020
3030
3040
3050
3060
3070
3080
3090
3100
3110
3120
3130
3140
3150
3160
3170
3180
3190
3200
3210
3220
3230
3240
3250
3260
3270
3280
3290
3300
3310
3320
3330
3340
3350
3360
3370
3380
3390
3400
3410
3420
3430
3440
3450
3460
3470
3480
3490
3500
3510
3520
3530
3540
3550
3560
3570
3580
3590
3600
3610
3620
3630
3640
3650
3660
3670
3680
3690
3700
3710
3720
3730
3740
3750
3760
3770
3780
3790
3800
3810
3820
3830
3840
3850
3860
3870
3880
3890
3900
3910
3920
3930
3940
3950
3960
3970
3980
3990
4000
4010
4020
4030
4040
4050
4060
4070
4080
4090
4100
4110
4120
4130
4140
4150
4160
4170
4180
4190
4200
4210
4220
4230
4240
4250
4260
4270
4280
4290
4300
4310
4320
4330
4340
4350
4360
4370
4380
4390
4400
4410
4420
4430
4440
4450
4460
4470
4480
4490
4500
4510
4520
4530
4540
4550
4560
4570
4580
4590
4600
4610
4620
4630
4640
4650
4660
4670
4680
4690
4700
4710
4720
4730
4740
4750
4760
4770
4780
4790
4800
4810
4820
4830
4840
4850
4860
4870
4880
4890
4900
4910
4920
4930
4940
4950
4960
4970
4980
4990
5000
5010
5020
5030
5040
5050
5060
5070
5080
5090
5100
5110
5120
5130
5140
5150
5160
5170
5180
5190
5200
5210
5220
5230
5240
5250
5260
5270
5280
5290
5300
5310
5320
5330
5340
5350
5360
5370
5380
5390
5400
5410
5420
5430
5440
5450
5460
5470
5480
5490
5500
5510
5520
5530
5540
5550
5560
5570
5580
5590
5600
5610
5620
5630
5640
5650
5660
5670
5680
5690
5700
5710
5720
5730
5740
5750
5760
5770
5780
5790
5800
5810
5820
5830
5840
5850
5860
5870
5880
5890
5900
5910
5920
5930
5940
5950
5960
5970
5980
5990
6000
6010
6020
6030
6040
6050
6060
6070
6080
6090
6100
6110
6120
6130
6140
6150
6160
6170
6180
6190
6200
6210
6220
6230
6240
6250
6260
6270
6280
6290
6300
6310
6320
6330
6340
6350
6360
6370
6380
6390
6400
6410
6420
6430
6440
6450
6460
6470
6480
6490
6500
6510
6520
6530
6540
6550
6560
6570
6580
6590
6600
6610
6620
6630
6640
6650
6660
6670
6680
6690
6700
6710
6720
6730
6740
6750
6760
6770
6780
6790
6800
6810
6820
6830
6840
6850
6860
6870
6880
6890
6900
6910
6920
6930
6940
6950
6960
6970
6980
6990
7000
7010
7020
7030
7040
7050
7060
7070
7080
7090
7100
7110
7120
7130
7140
7150
7160
7170
7180
7190
7200
7210
7220
7230
7240
7250
7260
7270
7280
7290
7300
7310
7320
7330
7340
7350
7360
7370
7380
7390
7400
7410
7420
7430
7440
7450
7460
7470
7480
7490
7500
7510
7520
7530
7540
7550
7560
7570
7580
7590
7600
7610
7620
7630
7640
7650
7660
7670
7680
7690
7700
7710
7720
7730
7740
7750
7760
7770
7780
7790
7800
7810
7820
7830
7840
7850
7860
7870
7880
7890
7900
7910
7920
7930
7940
7950
7960
7970
7980
7990
8000
8010
8020
8030
8040
8050
8060
8070
8080
8090
8100
8110
8120
8130
8140
8150
8160
8170
8180
8190
8200
8210
8220
8230
8240
8250
8260
8270
8280
8290
8300
8310
8320
8330
8340
8350
8360
8370
8380
8390
8400
8410
8420
8430
8440
8450
8460
8470
8480
8490
8500
8510
8520
8530
8540
8550
8560
8570
8580
8590
8600
8610
8620
8630
8640
8650
8660
8670
8680
8690
8700
8710
8720
8730
8740
8750
8760
8770
8780
8790
8800
8810
8820
8830
8840
8850
8860
8870
8880
8890
8900
8910
8920
8930
8940
8950
8960
8970
8980
8990
9000
9010
9020
9030
9040
9050
9060
9070
9080
9090
9100
9110
9120
9130
9140
9150
9160
9170
9180
9190
9200
9210
9220
9230
9240
9250
9260
9270
9280
9290
9300
9310
9320
9330
9340
9350
9360
9370
9380
9390
9400
9410
9420
9430
9440
9450
9460
9470
9480
9490
9500
9510
9520
9530
9540
9550
9560
9570
9580
9590
9600
9610
9620
9630
9640
9650
9660
9670
9680
9690
9700
9710
9720
9730
9740
9750
9760
9770
9780
9790
9800
9810
9820
9830
9840
9850
9860
9870
9880
9890
9900
9910
9920
9930
9940
9950
9960
9970
9980
9990
10000
10010
10020
10030
10040
10050
10060
10070
10080
10090
10100
10110
10120
10130
10140
10150
10160
10170
10180
10190
10200
10210
10220
10230
10240
10250
10260
10270
10280
10290
10300
10310
10320
10330
10340
10350
10360
10370
10380
10390
10400
10410
10420
10430
10440
10450
10460
10470
10480
10490
10500
10510
10520
10530
10540
10550
10560
10570
10580
10590
10600
10610
10620
10630
10640
10650
10660
10670
10680
10690
10700
10710
10720
10730
10740
10750
10760
10770
10780
10790
10800
10810
10820
10830
10840
10850
10860
10870
10880
10890
10900
10910
10920
10930
10940
10950
10960
10970
10980
10990
11000
11010
11020
11030
11040
11050
11060
11070
11080
11090
11100
11110
11120
11130
11140
11150
11160
11170
11180
11190
11200
11210
11220
11230
11240
11250
11260
11270
11280
11290
11300
11310
11320
11330
11340
11350
11360
11370
11380
11390
11400
11410
11420
11430
11440
11450
11460
11470
11480
11490
11500
11510
11520
11530
11540
11550
11560
11570
11580
11590
11600
11610
11620
11630
11640
11650
11660
11670
11680
11690
11700
11710
11720
11730
11740
11750
11760
11770
11780
11790
11800
11810
11820
11830
11840
11850
11860
11870
11880
11890
11900
11910
11920
11930
11940
11950
11960
11970
11980
11990
12000
12010
12020
12030
12040
12050
12060
12070
12080
12090
12100
12110
12120
12130
12140
12150
12160
12170
12180
12190
12200
12210
12220
12230
12240
12250
12260
12270
12280
12290
12300
12310
12320
12330
12340
12350
12360
12370
12380
12390
12400
12410
12420
12430
12440
12450
12460
12470
12480
12490
12500
12510
12520
12530
12540
12550
12560
12570
12580
12590
12600
12610
12620
12630
12640
12650
12660
12670
12680
12690
12700
12710
12720
12730
12740
12750
12760
12770
12780
12790
12800
12810
12820
12830
12840
12850
12860
12870
12880
12890
12900
12910
12920
12930
12940
12950
12960
12970
12980
12990
13000
13010
13020
13030
13040
1305

2,24-2,97 (5Н, мультиплет); 2,66 (2Н, триплет); 3,54 (2Н, триплет); 5,33 (1Н, синглет); 6,89-7,45 (8Н, мультиплет).

Приготовление 5.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-метокси метилиденпиперидин. Для приготовления раствора литийдизопропиламида при температуре -78°C в токе азота 2,7 мл 1,6 М раствора бутиллития в гексане по каплям добавили к 440 мл димазопропиламида в растворе 10 мл тетрагидрофурана. Тем временем к 7 мл тетрагидрофурана добавили 1,066 г метоксиметилтрифенилfosфонийхлорида, полученную смесь охладили до -10°C. Затем к этой смеси добавили предварительно приготовленный димазопропиламида лития, после чего смесь перемешивали при -10°C в течение 30 мин. По истечении этого времени в реакционную смесь при -10°C прикальвавали 5 мл раствора тетрагидрофурана, содержащего 1,01 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидона, полученного в соответствии с описанием приготовления 6. Смесь перемешивали в течение 30 мин, затем оставили стоять на ночь при комнатной температуре, после чего сконденсировали, упарив растворитель при пониженном давлении. Затем к остатку добавили воду, после чего его проэкстрагировали этилацетатом. Полученную маслобобразную субстанцию прохроматографировали на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и гексана, взятых в объемном соотношении 2:1. Получено 718 мг (66% выход) маслобобразной субстанции желтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl_3), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2940, 1710, 1690, 1605, 1505.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl_3), δ м.д.: 1,93-2,87 (10Н, мультиплет); 3,14-3,70 (2Н, мультиплет); 3,54, (3Н, синглет); 5,35 (1Н, синглет); 5,79 (1Н, широкий синглет); 6,89-7,44 (8Н, мультиплет).

Приготовление 6.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидон. Это приготовление предусматривает два метода получения соединения, название которого дано в заголовке.

6а. 13,33

1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана и 9,22 г 4-пиперидон гидрохлорида растворили в 270 мл диметилформамида и к полученному раствору добавили 14,5 г безводного карбоната натрия и 0,5 г иодида натрия, после чего его перемешивали при 95°C в течение 20 ч. По истечении этого времени реакционную смесь вылили в ледяную воду и проэкстрагировали бензолом. Бензольный раствор проэкстрагировали 5%-ным (вес./об.) водным раствором хлористоводородной кислоты. К водной вытяжке добавили такое количество 10%-ного (вес. /об.) водного раствора гидроксида натрия, чтобы сделать ее щелочной, после чего смесь проэкстрагировали бензолом. Маслобобразную субстанцию, полученную из бензольного экстракта, очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смеси этанола и хлороформа. В 2 об смеси этанола и хлороформа. В результате получили 6,86 г (выход 42%)

соединения, название которого дано в заголовке, в виде маслобобразной субстанции бледно-желтого цвета.

Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl_3) δ м.д. 2,43 (4Н, триплет); 2,60 (6Н, мультиплет); 3,60 (2Н, триплет); 5,35 (1Н, синглет); 7,02 (4Н, триплет); 7,28 (4Н, дублет дублетов). ИК-спектр поглощения (CDCl_3), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2960, 2800, 1710, 1605. 1505.

6б. В 160 мл метиленхлорида растворили 6,63 мл оксалохлорида и, раствор охладили до -60°C. При этой температуре к раствору добавили 36 мл раствора метиленхлорида, содержащего 11,3 мл диметилсульфоксида. Затем к раствору при -60°C добавили 160 мл раствора метиленхлорида, содержащего 11,5 г 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидинола, полученного в соответствии с описанием приготовления 7, образовавшуюся смесь перемешивали в течение 15 мин. По истечении этого времени к реакционному раствору добавили 46 мл триэтиламина. Реакционную смесь оставили нагреваться до комнатной температуры, после чего к ней добавили воду. Водный слой проэкстрагировали метиленхлоридом и органический экстракт промыли насыщенным водным раствором хлорида натрия. Затем при пониженном давлении отогнали растворитель. Полученный остаток очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этилацетата и метиленхлорида, взятых в объемном соотношении 10:1. В результате получили 10,23 г (91% выход) озаглавленного соединения в виде маслобобразной субстанции бледно-желтого цвета. Свойства этой субстанции те же, что и у продукта, полученного в стадии а.

Приготовление 7.

1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидинол. К 200 мл метилизобутилкетона добавили 14,1 г 1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана, 10,1 г 4-гидроксипиперидина, 12 г карбоната натрия и 0,2 г иодида натрия. Смесь нагревали при кипении в течение 4 ч. По истечении этого времени она была отфильтрована и растворитель удален путем отгонки при пониженном давлении. Полученный остаток очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь этанола и метиленхлорида, взятых в объемном соотношении 10:1. В результате получили 11,5 г (выход 68%) соединения, названия которого дано в заголовке, в виде маслобобразной субстанции бледно-желтого цвета:

ИК-спектр поглощения (CHCl_3), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2920, 1600, 1505. Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl_3), δ м.д. 1,73 (4Н, мультиплет); 2,25 (2Н, триплет дублетов); 2,66 (2Н, триплет); 2,88 (2Н, триплет); 3,58 (2Н, триплет); 3,69 (1Н, мультиплет); 5,36 (1Н, синглет); 7,01 (4Н, триплет); 7,30 (4Н, дублет дублета).

Приготовление 8. Этил 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидинкарбоксилат. К 10 мл метилизобутилкетона добавили 1,43 г 1-бис(4-фторфенил)метокси-2-хлорэтана и 1,00 г этилизо, после чего реакционную смесь

R
C
U
2
0
5
5
8
3
4
C
1

нагревали при кипении в течение 5 ч вместе с 2,0 г карбоната натрия и 10 г иодида калия. По истечении этого времени смесь отфильтровали, и растворитель отогнали при пониженном давлении. Полученный остаток очистили путем хроматографирования на колонке из силикагеля. В качестве элюента использовали смесь гексана и этилацетата, взятых в объемном отношении 3:1. В результате получили 1,45 г (выход 71%) озаглавленного соединения в виде маслообразной субстанции.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2490, 1725, 1600, 1500. Спектр ядерного магнитного резонанса (CDCl₃), δ м.д. 1,25 (3H, триплет); 1,7-2,5 (7H, мультиплет); 2,62 (2H, триплет); 2,88 (2H, мультиплет); 3,57 (2H, триплет); 4,13 (2H, квартет); 5,36 (1H, синглет); 7,0 (4H, триплет); 7,28 (4H, дублет дублетов).

Приготовления с 9 по 11. Процедура, подобная описанной в приготовлении 1c, была повторена, за исключением исходных материалов, в качестве которых были использованы эфиры, полученные в примерах 21, 34 и 24.

Приготовление 9.

3-[1-(2-бис(4-фторфенил)метоксистил)-4-пиперидил]-пропиональдегид. Это соединение было получено с выходом 80% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2940, 1725, 1605, 1510.

Приготовление 10.

4-[1-(2-бис(4-фторфенил)метоксистил)-4-пиперидил]-бутиальдегид. Это соединение было получено с выходом 74% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2900, 1715, 1600, 1500.

Приготовление 11.

5-[1-(2-бис(4-фторфенил)метоксистил)-4-пиперидил]-пента-1,5-ен. Это соединение было получено с выходом 76% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2925, 1720, 1605, 1505.

Приготовления с 12 по 16. Процедура, подобная описанной в приготовлении 1c, была повторена, за исключением того, что было использовано соответствующее производное пиперидил-уссусной кислоты для получения нижеуказанных соединений.

Приготовление 12.

2-[1-(2-бензидилоксистил)-4-пиперидил]ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 55% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2930, 2830, 1725, 1605, 1490.

Приготовление 13.

2-[1-(2-(4-хлорбензидилоксистил)-4-пиперидил)ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 79% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2930, 2830, 1725, 1605, 1495.

Приготовление 14.

2-[1-(2-(4-фторбензидилоксистил)-4-пиперидил)ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 87% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2920, 2830, 1725, 1605, 1510.

Приготовление 15.

2-[1-(2-(4-метилбензидилоксистил)-4-пиперидил)ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 73% ИК-спектр

поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2930, 1630, 1725, 1605, 1515.

Приготовление 16.

2-[1-(2-бис(4-фторфенил)метоксистил)-4-пиперидил]-ацетальдегид. Это соединение было получено с выходом 32% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2920, 2820, 1725, 1605, 1510.

Приготовления 17 и 18. Следуя процедуре, описанной в приготовлении 8, были получены при взаимодействии соответствующего 1-(дифенилметоксистил)-2-хлорэтана и соединений этилпиперидинилацетата были получены соединения, приведенные ниже.

Приготовление 17. Этил 2-[1-(2-(4-фторбензидилоксистил)-4-пиперидил)-ацетат. Это соединение было получено с выходом 52% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2925, 2800, 1725, 1605, 1500.

Приготовление 18. Этил 2-[1-(2-бис(4-фторфенил)метоксистил)-4-пиперидил]-ацетат. Это соединение было получено с выходом 65% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2925, 2800, 1730, 1605, 1510.

Приготовление 19. Этил 4-[4-(2-бис(4-фторфенил)метоксистил)-4-пиперидил]-2-бутеноат. Следуя процедуре, описанной в примере 1(1), но используя 1-[2-бис(4-фторфенил)метоксистил]-4-пиперидон, полученный согласно описанию приготовления 6, и этил дистиллфосфонокротонат, было получено соединение, заглавие которого дано в заголовке, с выходом 90% ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$: 2940, 2800, 1700, 1835, 1605, 1500.

Приготовление 20. Этил 4-(4-пиперидил)бутират. 20(a). Этил 4-(1-бензил-4-пиперидил)-2-бутеноат. К 4 мл тетрагидрофурана в атмосфере азота добавили 0,583 г гидрида натрия (50% вес/вес дисперсия в минеральном масле) и смесь охладили водой. К охлажденной смеси по каплям добавили раствор 3,04 г этил 4-(дистиллфосфона) кротоната в 5 мл тетрагидрофурана, полученную смесь затем перемешивали в течение 30 мин. По истечении этого времени к смеси в течение 30 мин добавили раствор 1,84 г 1-бензил-4-пиперидона в 2 мл тетрагидрофурана, при этом температура смеси была равна 0°C за счет охлаждения льдом, и смесь в течение 1 ч перемешивали

при температуре 0°C. Затем в течение 2 ч смесь перемешивали при комнатной температуре, после чего ее концентрировали путем упаривания при пониженном давлении. Остаток прократографировали этилацетатом, и экстракт промыли водой. Растворитель отогнали при пониженном давлении. Остаток красно-коричневого цвета пропустили через колонку из силикагеля, в качестве элюента использовали смесь гексана и этилацетата, взятых в объемном отношении 5:1. В результате получили 0,81 г (выход 29%) соединения, название которого дано в заголовке, в виде масла бледно-желтого цвета.

ИК-спектр поглощения (CHCl₃), $\nu_{\text{макс.}} \text{см}^{-1}$:

R
U
2
0
5
5
8
3
4

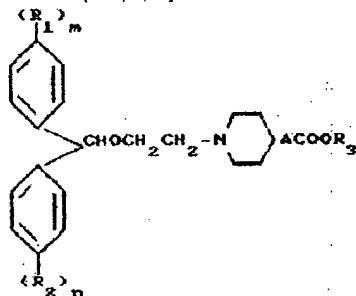
C
1

2950, 2800, 1700, 1640, 1610.

20(6). Этил 4-(4-пиперидил)бутират, 1,60 г этил 4-(1-бензил-4-пиперидилиден)-2-бутират, полученного согласно описанию стадии а, приведенной выше, растворили в 30 мл этанола и перемешивали при комнатной температуре в присутствии 0,8 г катализатора 10% вес./вес. палладия на древесном угле, при давлении водорода, равном 4 атмосферам в течение 2 ч. По истечении этого времени катализатор удалили из смеси путем фильтрования, а растворитель отогнали при пониженном давлении. В результате получили 0,7 г (63% выход) соединения, название которого дано в заголовке, в виде бесцветного масла, кипящего при 140 °C в 6 мм Hg. ИК-спектр поглощения (CHCl₃), ν_{max}, см⁻¹: 2920, 1725.

Формула изобретения:

1. Производные (бензидрилоксизтилпиперидил) алифатической кислоты общей формулы



где R₁ и R₂ одинаковые или разные, - галоген или C₁-C₄-алкил;
R₃ - водород или C₁-C₄-алкил;

А представляет собой алифатическую насыщённую или ненасыщённую, имеющую по крайней мере одну двойную или тройную углерод-углеродную связь, углеводородную группу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащую 2 - 8 атомов углерода, причем группа А содержит по крайней мере 2 атома углерода в линейной цепи между пиперидиновой группой или карбоксильной группой;

и и л имею одинаковые значения или отличаются друг от друга и каждый равен 0 или 1,

или их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли.

2. Производные по п.1, где R₁ и/или R₂ - галоген.

3. Производные по п.1, где R₁ и R₂ - каждый фтор.

4. Производные по п.1, выбранные из группы, содержащей метил-3-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-акрилат, этил-3-(1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-бутират, этил-6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-тексаноат,

25 этил-6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-октадецинат, этил-3-[1-2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил)-2-метилпропионат, этил-6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-метилгексансоат, этил-6-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]-2-гексеноат, бутил-4-[1-[2-бис(4-фторфенил)метоксиэтил]-4-пиперидил]бутират, или их

30 кислотно-аддитивные фармацевтически приемлемые соли.

35

RU 2055834 C1

Таблица 1

Пример	Соль	Величина дозы, п. о. мг/кг	Степень ингибиравания, %
1	Оксалат	3.2	52
12	Фумарат	12.5 3.2	62 46
22	Оксалат	3.2	51
25	То же	3.2 0.8	63 43

Продолжение табл. 1

Пример	Соль	Величина дозы, п. о. мг/кг	Степень ингибиравания, %
26	Оксалат	3.2 0.8	61 49
27	То же	3.2 0.8	71 41
34	—	3.2 0.8	76 60
Прототип соединение А		12.5	48

Примечание. Соединение А прототип: малаат этил 2-[1-(2-дифенилметоксистил)-4-пиперидил]ацетата

Таблица 2

Пример	Соль	Доза, величина п. о. мг/кг	Величина эффективности, %
26	Оксалат	0.1	60
34	То же	0.4 0.1	80 60

R U 2 0 5 5 8 3 4 C 1

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:



BLACK BORDERS

- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.